



(19)

(11) Publication number: 2001124752 A

Generated Document.

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(21) Application number: 11304075

(51) Intl. Cl.: G01N 30/46 B01D 15/00 G01N 30/48  
G01N 30/88

(22) Application date: 26.10.99

(30) Priority:

(43) Date of application  
publication: 11.05.01(84) Designated  
contracting states:

(71) Applicant: DAICEL CHEM IND LTD

(72) Inventor: MURAKADO KOICHI

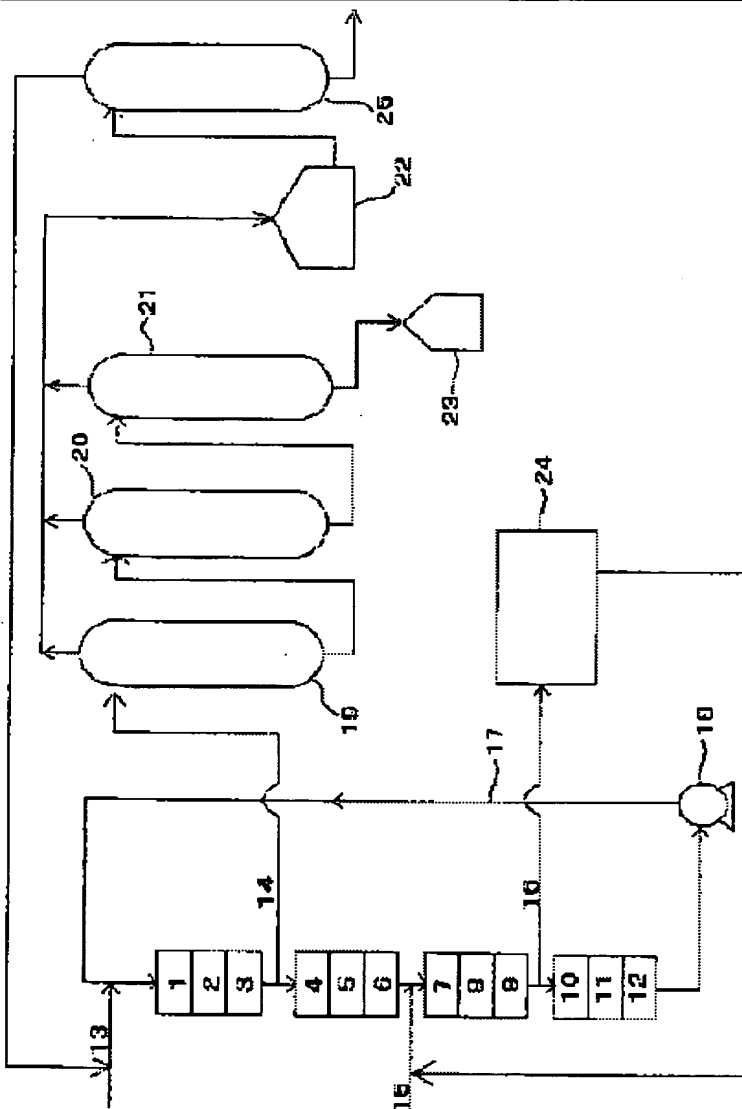
(74) Representative:

**(54) FORMATION METHOD  
FOR OPTICALLY ACTIVE  
OXYBUTYNIN**

(57) Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To industrially isolate an oxybutynin optical activator with a high purity.

**SOLUTION:** The formation method for oxybutynin is based on liquid chromatography of a pseudo moving bed type (pseudo moving bed method) with the use of a column filled with a filler for optical separation of a polysaccharide derivative. According to the pseudo moving bed method, a plurality of columns are coupled to an endless form, thereby forming a circulation passage. A fluid is forcibly circulated in one direction within the circulation passage. Introduction ports for introducing the fluid to the columns and extraction ports for extracting the fluid from in the columns are alternately arranged in a flow direction of the circulating fluid. The introduction ports and extraction ports are intermittently and simultaneously moved in position in the flow direction of the fluid circulating in the circulation passage, so that a solution including a racemic body of a mevalonolactone-based compound and an eluate are introduced from the separate introduction ports to the circulation passage, and at the same time a highly non-adsorptive solution and a highly adsorptive solution are extracted from separate extraction ports.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-124752

(P2001-124752A)

(43) 公開日 平成13年5月11日 (2001.5.11)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テマコード\* (参考)

G 0 1 N 30/46

G 0 1 N 30/46

A 4 D 0 1 7

B 0 1 D 15/00

1 0 1

B 0 1 D 15/00

1 0 1 A

G 0 1 N 30/48

G 0 1 N 30/48

K

W

30/88

30/88

C

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号

特願平11-304075

(22) 出願日

平成11年10月26日 (1999. 10. 26)

(71) 出願人 000002901

ダイセル化学工業株式会社

大阪府堺市鉄砲町1番地

(72) 発明者 村角 公一

兵庫県姫路市余部区下余部328-10

(74) 代理人 100087594

弁理士 福村 直樹

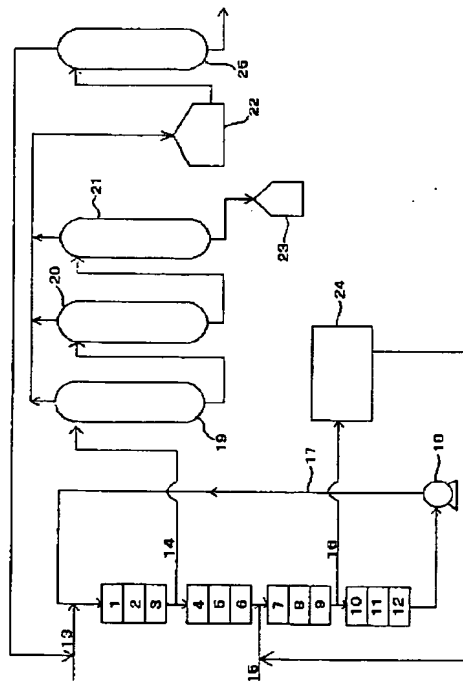
Fターム(参考) 4D017 BA04 CA14 DA02 DA03

(54) 【発明の名称】 光学活性なオキシプチニンの製造方法

(57) 【要約】

【課題】 この発明の目的は、オキシプチニンの光学活性体を高純度で工業的に単離することにある。

【解決手段】 この発明のオキシプチニンの製造方法は、多糖誘導体からなる光学分割用充填剤が充填されたカラムを用いた擬似移動床式液体クロマトグラフィー法（擬似移動床法）による。擬似移動床法は、複数のカラムを無端状に連結して循環流路を形成し、この循環流路内で流体を一方方向に強制循環させ、循環している流体の流れ方向に沿ってカラム内に流体を導入する導入口およびカラム内から流体を抜き出す抜き出口を交互に配置し、かつ、循環流路内を循環している流体の流れ方向に前記導入口および抜き出口の位置を間欠的、かつ、同時に移動させ、メバロラクトン系化合物のラセミ体を含んだ溶液および溶離液を各々別の導入口からこの循環路に導入し、同時に非吸着質に富む溶液および吸着質に富む溶液を各々別の抜き出口から抜き出すことを特徴とする。

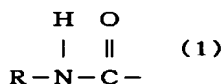


## 【特許請求の範囲】

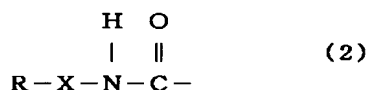
【請求項 1】 多糖エステル誘導体の粒子、多糖カルバメート誘導体の粒子ならびに多糖エステル誘導体および／または多糖カルバメート誘導体を担体に担持してなる粒子よりなる群から選択される少なくとも一種である光学分割用充填剤が充填された複数のカラムを無端状に連結して循環流路を形成し、この循環流路内で流体を一方に強制循環させ、循環している流体の流れ方向に沿ってカラム内に流体を導入する導入口およびカラム内から流体を抜き出す抜き出し口を交互に配置し、かつ、循環流路内を循環している流体の流れ方向に前記導入口および抜き出し口の位置を間欠的、かつ、同時に移動させ、オキシブチニンのラセミ体を含んだ溶液および溶離液を各々別の導入口からこの循環流路内に導入し、同時に非吸着質に富む溶液および吸着質に富む溶液を各々別の抜き出し口から抜き出すことを特徴とする光学活性なオキシブチニン系化合物の製造方法。

【請求項 2】 前記多糖エステル誘導体および前記多糖カルバメート誘導体が、多糖における水酸基またはアミノ基上の水素原子の一部もしくは全部を下記式 (1)、(2)、(3) および (4) のいずれかで示される原子団の少なくとも一種と置換してなる前記請求項 1 に記載の光学活性なオキシブチニンの製造方法。

## 【化 1】



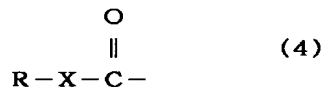
## 【化 2】



## 【化 3】



## 【化 4】



(ただし、式中、R はヘテロ原子を含んでもよい芳香族炭化水素基であり、非置換であっても、または炭素数 1 ～ 12 のアルキル基、炭素数 1 ～ 12 のアルコキシ基、炭素数 1 ～ 12 のアルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン原子、炭素数 1 ～ 8 のアシル基、炭素数 1 ～ 8 のアシルオキシ基、ヒドロキシ基、炭素数 1 ～ 12 のアルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基および炭素数 1 ～ 8 のアルキルアミノ基よりなる群から選択される少なくとも一種の基もしくは原子によって置換されていても良い。X は炭素数 1 ～ 4 の炭化水素基であり、二重結合または三重結合を含んでいても良い。)

【請求項 3】 オキシブチニンのラセミ体を含んだ溶液におけるオキシブチニンの濃度が 10 mg/ml 以上である前記請求項 1 又は 2 に記載の光学活性なオキシブチニンの製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】この発明は光学活性なオキシブチニンの製造方法に関し、更に詳しくは、尿失禁症治療に有用な、光学活性なオキシブチニンの工業的な製造方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】不斉中心を有する医薬品は、生体内に入った場合に光学異性体の一方のみに生理活性を有する場合や、サリドマイドのように一方のみに催奇性を有するなど光学異性体間で作用が異なることが知られている。しかしながら、蒸留、晶析といった従来の技術ではラセミ体を光学分割することが困難であり、不斉中心を有する医薬品の多くがラセミ体として市販されている。

【0003】このような現状から、ラセミ体の一方である光学活性体のみを治療薬として用いることは投与量が少なく済み、副作用の低減を図ることができるといった観点から、種々の治療薬および中間体の光学活性体を高純度で工業的に単離することが望まれている。

【0004】光学活性なオキシブチニンは尿失禁症の治療に非常に有用であるが、従来これを工業的に得る方法がなかった。

【0005】この発明の目的は前記問題点を解消することにある。すなわち、この発明の目的は、オキシブチニンの光学活性体を高純度で工業的に単離することにある。

## 【0006】

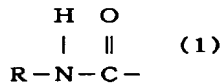
【課題を解決するための手段】前記課題を解決するための本願発明は、光学分割用充填剤が充填されたカラムを用いた液体クロマトグラフィーの一種である擬似移動床法を用いる。

【0007】更に詳述すると、前記課題を解決するための請求項 1 に記載の発明は、多糖エステル誘導体の粒子、多糖カルバメート誘導体の粒子ならびに多糖エステル誘導体および／または多糖カルバメート誘導体を担体に担持してなる粒子よりなる群から選択される少なくとも一種である光学分割用充填剤が充填された複数のカラムを無端状に連結して循環流路を形成し、この循環流路内で流体を一方に強制循環させ、循環している流体の流れ方向に沿ってカラム内に流体を導入する導入口およびカラム内から流体を抜き出す抜き出し口を交互に配置し、かつ、循環流路内を循環している流体の流れ方向に前記導入口および抜き出し口の位置を間欠的に、かつ、同時に移動させ、オキシブチニンのラセミ体を含んだ溶液および溶離液を導入口からこの循環流路内に導入し、

同時に非吸着質に富む溶液および吸着質に富む溶液を抜き出し口から抜き出すことを特徴とする光学活性なオキシブチニン系化合物の製造方法であり、請求項2に記載の発明は、前記多糖エステル誘導体および前記多糖カルバメート誘導体が、多糖における水酸基またはアミノ基上の水素原子の一部もしくは全部を下記式(1)、(2)、(3)および(4)のいずれかで示される原子団の少なくとも一種と置換してなる前記請求項1に記載の光学活性なオキシブチニンの製造方法である。

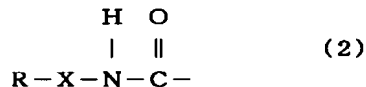
【0008】

【化1】



【0009】

【化2】



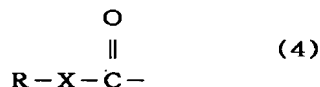
【0010】

【化3】



【0011】

【化4】



ただし、式中、Rはヘテロ原子を含んでも良い芳香族炭化水素基であり、非置換であっても、または炭素数1～12のアルキル基、炭素数1～12のアルコキシ基、炭素数1～12のアルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン原子、炭素数1～8のアシル基、炭素数1～8のアシルオキシ基、ヒドロキシ基、炭素数1～12のアルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基および炭素数1～8のアルキルアミノ基よりなる群から選択される少なくとも一種の基もしくは原子によって置換されていても良い。Xは炭素数1～4の炭化水素基であり、二重結合または三重結合を含んでいても良い。

【0012】請求項3に記載の発明は、前記請求項1又は2に記載の光学活性なオキシブチニンの製造方法において、オキシブチニンのラセミ体を含んだ溶液におけるオキシブチニンの濃度が10mg/ml以上であることを特徴とする。

【0013】

【発明の実施の形態】この発明は、擬似移動床法を用いた光学活性なオキシブチニンの製造方法である。

【0014】まず、この発明における擬似移動床法で用いられる光学分割用充填剤について説明する。

(3)

特開2001-124752

【0015】この光学分割用充填剤は、光学活性なオキシブチニンのラセミ体を光学分割することができるのであれば、特に制限なく様々の充填剤を使用することができる。この発明においては好ましい光学分割用充填剤としては、多糖エステル誘導体の粒子、多糖カルバメート誘導体の粒子ならびに多糖エステル誘導体および/または多糖カルバメート誘導体を担体に担持してなる粒子よりなる群から選択される少なくとも一種を挙げることができる。

10 【0016】前記多糖エステル誘導体および多糖カルバメート誘導体における多糖としては、天然多糖、天然物変性多糖および合成多糖、またはオリゴ糖のいずれを問わず、光学活性であれば特に制限がない。

【0017】多糖の具体例としては、 $\alpha$ -1, 4-グルカン(デンプン(アミロース、アミノペクチン)、グリコーゲン)、 $\beta$ -1, 4-グルカン(セルロース)、 $\alpha$ -1, 6-グルカン(デキストラン)、 $\beta$ -1, 3-グルカン(カードラン、ジソフィランなど)、 $\alpha$ -1, 3-グルカン、 $\beta$ -1, 2-グルカン(Crown Gall多糖)、 $\alpha$ -1, 6-マンナン、 $\beta$ -1, 4-マンナン、 $\beta$ -1, 2-フラクタン(イヌリン)、 $\beta$ -2, 6-フラクタン(レバン)、 $\beta$ -1, 4-キシラン、 $\beta$ -1, 3-キシラン、 $\beta$ -1, 4-キトサン、 $\beta$ -1, 4-N-アセチルキトサン(キチン)、 $\alpha$ -1, 3-1, 6-グルカン(ムタン)、プルラン、アガロース、アルギン酸等を挙げることができる。

20 【0018】これら多糖の数平均重合度(1分子中に含まれるピラノースあるいはフラノース環の平均数)の上限は2,000、好ましくは500以下であることが、取り扱いの容易さにおいて、好ましい。

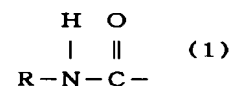
【0019】オリゴ糖としては、マルトース、マルトテトラオース、マルトペンタオース、マルトヘキサオース、マルトヘプタオース、イソマルトース、エルオース、パラチノース、マルチトール、マルトリイソトール、マルトテトライトール、イソマルチトール、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、 $\gamma$ -シクロデキストリン等を挙げることができる。

40 【0020】好ましい多糖エステル誘導体または多糖カルバメート誘導体としては、多糖の有する水酸基またはアミノ基上の水素原子の一部または全部を下記式

(1)、(2)、(3)および(4)のいずれかで示される原子団の少なくとも一種と置換してなる化合物を挙げることができる。

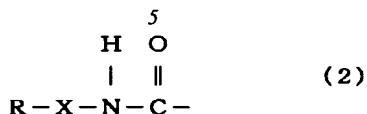
【0021】

【化1】



【0022】

【化2】



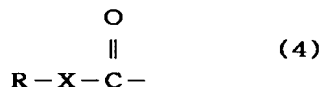
【0023】

【化3】



【0024】

【化4】



ただし、式中、Rはヘテロ原子を含んでも良い芳香族炭化水素基であり、非置換であっても、または炭素数1～12のアルキル基、炭素数1～12のアルコキシ基、炭素数1～12のアルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン原子、炭素数1～8のアシル基、炭素数1～8のアシルオキシ基、ヒドロキシ基、炭素数1～12のアルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基および炭素数1～8のアルキルアミノ基よりなる群から選択される少なくとも一種の基もしくは原子によって置換されていても良い。

【0025】前記芳香族炭化水素基としては、フェニル基、ナフチル基、フェナントリル基、アントラシル基、インデニル基、インダニル基、フリル基、チオニル基、ビリル基、ベンゾフリル基、ベンズチオニル基、インジル基、ピリジル基、ピリミジル基、キノリル基、イソキノリル基などを挙げることができる。これらの中でも特に好ましいのは、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基などである。

【0026】Xは炭素数1～4の炭化水素基であり、二重結合または三重結合を含んでいても良い。Xとしては、メチレン基、エチレン基、エチリデン基、エチニレン基、エチニレン基、1，2-または1，3-プロピレン基、1，1-または2，2-プロピリジン基等を挙げることができる。

【0027】なお、上記原子団による置換度は30%以上であり、好ましくは50%以上であり、更に好ましくは80%以上である。

【0028】上記の置換基を有することのある多糖誘導体は、糖の水酸基あるいはアミノ基に酸クロライド、あるいはイソシアネートを反応させる方法により製造することができる。

【0029】この発明の方法では、上記多糖エステル誘導体および／または多糖カルバメート誘導体の粒子を、光学分割用充填剤として使用することができる。この場合、多糖エステル誘導体および多糖カルバメート誘導体の粒子の大きさとしては、使用するカラムの大きさによって相違するが、通常1μm～1mmであり、好ましくは5μm～300μmである。多糖エステル誘導体およ

(4)

特開2001-124752

6

び多糖カルバメート誘導体の粒子は無孔質であっても良いが、多孔質であるのが好ましい。多孔質である場合、その細孔径は、10Å～100μmであり、好ましくは10Å～5,000Åである。

【0030】この発明の方法では、上記多糖エステル誘導体および／または多糖カルバメート誘導体を担体に担持した粒子を光学分割用充填剤として使用することもできる。

【0031】前記担体としては、上記多糖エステル誘導体または多糖カルバメート誘導体を担持することができるのであれば有機担体および無機担体のいずれであっても良い。有機担体としては、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリアクリレートなどの高分子物質を挙げることができる。無機担体としては、シリカゲル、アルミナ、マグネシア、ジルコニア、ガラス、カオリン、酸化チタン、ケイ酸塩、ケイソウ土などを挙げることができる。これらの担体は、担体自身の表面を改質するための適当な処理が施されていても良い。

【0032】これら担体は、通常1μm～1mmであり、好ましくは5μm～300μmである。この担体は無孔質であっても良いが、多孔質であるのが好ましい。多孔質である場合、その細孔径は、10Å～100μmであり、好ましくは100Å～5,000Åである。

【0033】担体に担持させる前記多糖エステル誘導体および／または多糖カルバメート誘導体の担持量は、担体に対して通常1～100重量%、好ましくは5～50重量%である。担持量が1重量%未満では、オキシブチニンの光学分割を有効に行えないことがあり、また、100重量%を越えても多く担持させるに見合う技術的效果を奏することのできないことがある。

【0034】この発明において、擬似移動床法を採用するに際して使用される溶離液としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ヘキサン等の炭化水素類などの有機溶媒および炭化水素類とアルコール類の混合溶媒を挙げることができる。さらに、使用する充填剤によってはアセトニトリルなども溶離液として使用できる。これらの溶離液の中から、使用する充填剤との組み合わせにおいて、光学分割しようとするオキシブチニンの溶出時間、分離度等が最適になるような溶離液が選択される。

【0035】この発明の方法で使用される擬似移動床法は、光学分割用充填剤が充填された複数のカラムを無端状に連結して循環流路を形成し、この循環流路内で流体を一方向に強制循環させ、循環している流体の流れ方向に沿ってカラム内に流体を導入する導入口およびカラム内から流体を抜き出す抜き出し口を交互に配置し、かつ、循環流路内を循環している流体の流れ方向に前記導入口および抜き出し口の位置を間欠的、かつ、同時に移動させ、光学分割するべきラセミ体を含んだ溶液および溶離液を各々別の導入口からこの循環路に導入し、同時

に非吸着質に富む溶液および吸着質に富む溶液を各々別の抜き出し口から抜き出すことからなる。

【0036】この擬似移動床方式においては、例えば図1に示すように、液体を循環させる液体通路中に、複数の（例えば12基あるいは8基の）単位カラムに区分されると共に各単位カラムが直列に配列された擬似移動床が使用される。液体通路中では一方向に液体が循環する。なお、擬似移動床における単位カラムの数については上記数に限定されるものではなく、実施スケールや反応工学的見地等から任意に選定することができる。

【0037】この擬似移動床には、液体の流通方向に沿って、溶離液導入口、充填剤に吸着容易な光学異性体を含有する液（エクストラクト）を抜き出すエクストラクト抜き出し口、ラセミ体含有液導入口および充填剤に吸着困難な光学異性体を含有する液（ラフィネート）を抜き出すラフィネート抜き出し口がこの順に設けられると共に、これらを充填床内の流体の流通方向にそれらの位置を間欠的に逐次移動することができるようになっている。

【0038】図1に示す擬似移動床では、3基の単位カラム毎に溶離液導入口、エクストラクト抜き出し口、ラセミ体含有液導入口およびラフィネート抜き出し口が設けられている。これらの導入口および抜き出し口を間欠的に逐次移動するには、例えばロータリーバルブ、電磁弁、空気作動弁等が使用される。

【0039】擬似移動床法によるオキシブチニンのラセミ体の吸着分離は、基本工程として、以下に示す吸着工程、濃縮工程、脱着工程および溶離液回収工程を連続的に循環して行われることにより実現される。

#### 【0040】(1) 吸着工程

この工程では、オキシブチニンのラセミ体が光学分割用充填剤と接触し、光学分割用充填剤に吸着容易な光学活性体（吸着質）が吸着され、吸着困難な一方の光学活性体（非吸着質）がラフィネート分として溶離液と共に回収される。この吸着工程は、溶離液が注入されてからラフィネート分が抜き出される迄の擬似移動床で実質的に行われ、この吸着工程を行う擬似移動床が吸着ゾーン（ゾーンI）を形成する。

#### 【0041】(2) 濃縮工程

この工程では、吸着質を吸着した光学分割用充填剤は後述するエクストラクトの一部と接触し、光学分割用充填剤上に残存している非吸着質が追い出され、吸着質が濃縮される。この濃縮工程は、ラフィネート分が抜き出されてからラセミ体含有液を注入する迄の擬似移動床で実質的に行われ、この濃縮工程を行う擬似移動床が精製ゾーン（ゾーンII）を形成する。

#### 【0042】(3) 脱着工程

この工程では、濃縮された吸着質を含む光学分割用充填剤は溶離液と接触させられ、吸着質が光学分割用充填剤から追い出され、溶離液を伴ってエクストラクト分とし

て擬似流動床から排出される。この脱着工程は、ラセミ体含有液を注入してからエクストラクト分が抜き出される迄の擬似移動床で実質的に行われ、この脱着工程を行う擬似移動床が濃縮ゾーン（ゾーンIII）を形成する。

#### 【0043】(4) 溶離液回収工程

この工程は、実質的に溶離液のみを吸着した光学分割用充填剤は、ラフィネート分の一部と接触し、光学分割用充填剤に含まれる溶離液の一部が溶離液回収分として回収される。この溶離液回収工程は、エクストラクト分を抜き出してから溶離液を注入する迄の擬似移動床で実質的に行われ、この溶離液工程を行う擬似移動床が脱着ゾーン（ゾーンIV）を形成する。

【0044】図面を参照して更に詳述すると以下の通りである。

【0045】図1において1～12で示すのは、光学分割用充填剤の収容された単位カラムであり、相互に液体通路で連結されている。13で示されるのは溶離液供給ライン、14で示されるのはエクストラクト抜き出しライン、15で示されるのはオキシブチニンのラセミ体を含有するラセミ体含有液供給ライン、16で示されるのはラフィネート抜き出しライン、17で示されるのはリサイクルライン、18で示されるのは循環ポンプである。

【0046】図1に示される単位カラム1～12と各ライン13～16の配置状態では、単位カラム1～3により脱着工程、単位カラム4～6により濃縮工程、単位カラム7～9により吸着工程、単位カラム10～12により溶離液回収工程がそれぞれ行われる。

【0047】このような擬似移動床では、一定時間間隔毎に例えばバルブ操作により溶離液供給ライン、ラセミ体含有液供給ラインおよび各抜き出しラインを溶媒の流通方向に単位カラム1基分だけ移動させる。

【0048】したがって、第2段階では、単位カラム2～4により脱着工程、単位カラム5～7により濃縮工程、単位カラム8～10により吸着工程、単位カラム11～12により溶離液回収工程がそれぞれ行われるようになる。このような動作を順次に行うことにより、各工程が単位カラム1基づつずれていき、オキシブチニンのラセミ体の分離処理が連続的に効率よく達成される。

【0049】この発明の擬似移動床法に使用するカラムの大きさは、処理する試料量に応じて適宜に設定可能である。また、カラムの内径と長さとの比は、1:5～20:1であると、運転時の圧力損失が抑えられることにより、流速が大きい条件下での運転が可能となり、高い生産性が得られるという点において好ましい。

【0050】試料の供給速度は、ゾーンIIの流速の10%以下であると、系内の試料濃度分布が崩れることのない安定した運転条件の設定が可能となる点で好ましい。また、試料中のオキシブチニンのラセミ体濃度は、10mg/ml以上、特に10～150mg/mlである

と、試料供給速度を低く抑えることができるので、系内の試料濃度分布が崩れることのない、安定した運転が可能になり、高い生産性が得られるという点で好ましい。

【0051】カラムの切り替え時間は、可能な限り短くした方が、生産性が高くなる利点があるので、3分以下、好ましくは1分以下にするのがよい。

【0052】また、カラム温度は、10～50℃であると、運転制御が容易になり、また分離カラムの性能が最もよくなるという点において好ましい。

【0053】上記した擬似移動床方式により抜き出されたエクストラクトには90%以上、具体的には例えば95%以上、あるいは98%以上もの高い光学純度で光学活性体を溶媒中に含有し、ラフィネートにおいても前記と同様の高い光学純度で他の光学活性体を溶媒中に含有している。

【0054】本発明の方法で使用される擬似移動床は前記図1に示されるものに限定されず、図2に示す擬似移動床を使用することもできる。

【0055】図2に示される単位カラム1～8と各ライン13～16の配置の状態では、単位カラム1で溶離液回収工程、単位カラム2～5で吸着工程、単位カラム6～7で濃縮工程、単位カラム8では脱着工程がそれぞれ実行される。

【0056】このような擬似移動床では、一定時間間隔毎にバルブ操作することにより各供給液および抜き出しラインを液流れ方向に単位カラム1基分だけそれぞれ移動させる。したがって、次の単位カラムの配置状態では、単位カラム2で溶離液回収工程、単位カラム3～6で吸着工程、単位カラム7～8で濃縮工程、単位カラム1で脱着工程がそれぞれ実行される。このような工程を順次に行うことによって光学異性体の混合物の分離処理が連続的に効率良く達成される。

【0057】なお、図1において、19で示すのは、エクストラクトを濃縮する第1の流下型薄膜蒸発器19であり、20で示すのはこの濃縮物を更に濃縮する第2流下型薄膜蒸発器であり、21で示すのは更にこの濃縮物を濃縮する強制型薄膜蒸発器であり、22で示されるのは、回収された溶媒を一時貯留する回収槽であり、23で示されるのは、蒸発器により濃縮された光学異性体含有濃縮液を貯留する貯留槽であり、24で示すのはラフィネートのラセミ化を行なうラセミ化槽であり、25で示すのは回収槽22に貯留された溶媒を必要な純度にまで高める蒸留装置である。

【0058】一方、ラフィネートには、エクストラクトに含まれる光学活性体の対掌体である他の光学活性体と溶媒とを含有している。このラフィネートからの溶媒の回収も前記エクストラクトから溶媒を回収するのと同様に行うことができる。ただし、いずれのケースにおいても分離された光学活性体の濃縮手段および使用した溶媒の回収プロセスは、ここに記載された手段およびプロセ

スに限定されることはなく、この発明の目的を達成することができれば、どのような手段およびプロセスであっても使用可能である。

【0059】

【実施例】以下にこの発明の実施例について説明するが、この発明はこれら実施例に限定されるものではなく、この発明の要旨の範囲で適宜に変形して実施することができる。

(実施例1) アミロース トリス(3, 5-ジメチルフェニルカルバメート)を担体であるシリカゲルに担持させてなる光学分割用充填剤(ダイセル化学工業株式会社製、CHIRALPAK<sup>®</sup> AD、粒子径20μm)を充填した内径1.0cm、長さ10cmのカラムを8本連結してなる擬似移動床装置に、オキシブチニンのラセミ体を0.33ml/分(ラセミ体濃度130mg/ml)で供給した。以下の条件にて、擬似移動床装置を運転した。

【0060】

溶離液; n-ヘキサンと2-プロパノールとの混合液

n-ヘキサン/2-プロパノール容量比=9/1

溶離液の供給速度; 8.0ml/分

吸着質に富む流体の抜き出し口の流量; 5.0ml/分

非吸着質に富む流体の抜き出し口の流量; 3.3ml/分

カラムの切り替え時間; 1.0分

温度; 40℃

その結果、吸着質に富む流体の抜出口からは、吸着質に富む流体が、吸着質濃度4370ppm、光学純度96.2% ee. で得られた。また、非吸着質に富む流体の抜出口からは、非吸着質に富む流体が、非吸着質濃度6450ppm、光学純度100% ee. で得ることができた。

(実施例2) アミロース トリス(3, 5-ジメチルフェニルカルバメート)を担体であるシリカゲルに担持させてなる光学分割用充填剤(ダイセル化学工業株式会社製、CHIRALPAK<sup>®</sup> AD、粒子径20μm)を充填した内径1.0cm、長さ10cmのカラムを8本連結してなる擬似移動床装置に、オキシブチニンのラセミ体を7.30ml/分(ラセミ体濃度10mg/ml)で供給した。以下の条件にて、擬似移動床装置を運転した。

【0061】

溶離液; n-ヘキサンと2-プロパノールとの混合液

n-ヘキサン/2-プロパノール容量比=9/1

溶離液の供給速度; 56.0ml/分

吸着質に富む流体の抜き出し口の流量; 33.3ml/分

非吸着質に富む流体の抜き出し口の流量; 30.0ml/分

カラムの切り替え時間; 0.59分

温度；40℃

その結果、吸着質に富む流体の抜出口からは、吸着質に富む流体が、吸着質濃度1100ppm、光学純度97.3%ee.で得られた。また、非吸着質に富む流体の抜出口からは、非吸着質に富む流体が、非吸着質濃度1230ppm、光学純度96.3%ee.で得ることができた。

#### 【0062】

【発明の効果】この発明による、オキシブチニンのラセミ体を効率的に効率よく分離することができ、高い光学純度で光学活性なオキシブチニンを製造することができ

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】図1は本発明の方法を実施する一例装置を示す説明図である。

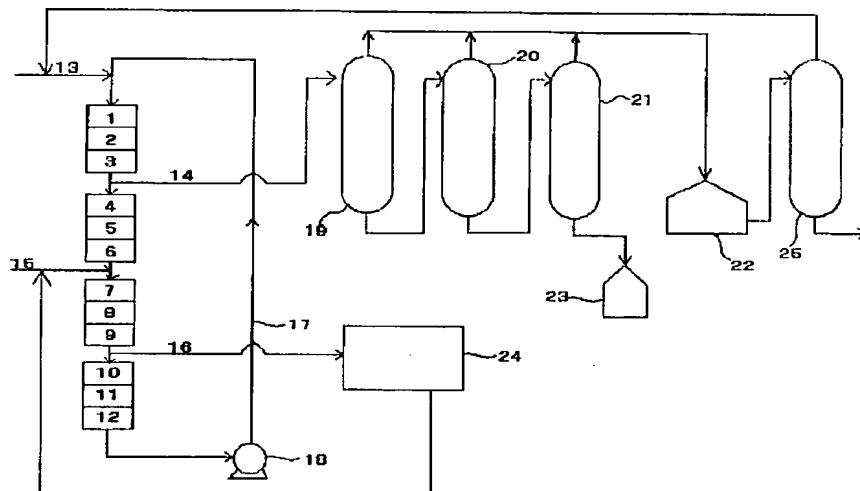
【図2】図2は本発明の方法を実施する他の装置を示す

説明図である。

#### 【符号の説明】

- |      |                  |
|------|------------------|
| 1～12 | 単位充填床            |
| 13   | 脱離液供給ライン         |
| 14   | エクストラクト抜き出しライン   |
| 15   | 光学異性体混合物含有液供給ライン |
| 16   | ラフィネート抜き出しライン    |
| 17   | リサイクルライン         |
| 18   | 循環ポンプ            |
| 19   | 第1流下型薄膜蒸発器       |
| 20   | 第2流下型薄膜蒸発器       |
| 21   | 強制型薄膜蒸発器         |
| 22   | 回収槽              |
| 23   | 貯留槽              |
| 24   | ラセミ化槽            |
| 25   | 蒸留装置             |

【図1】





【図2】

